Aus der III. medizinischen Universitätsklinik Berlin.
(Damaliger Leiter: Professor Dr. Victor Schilling.)

Ein Fall von Sprue und der heutige Stand zur Frage der Aetiologie.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde an der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster

vorgelegt von

Bernhard Kullak
aus Berlin
Unterarzt an der Patholog.-anatom. Abt. der Militärärztlichen Akademie
(Direktor: Oberstabsarzt Professor Dr. P. Schürmann)

Tag der Promotion: 30. August 1937

Buchdruckerei Rudolph Pfau, Berlin NW 7, Luisenstraße 21.

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Münster i. Westf.

Dekan: Prof. Dr. Mayr
Referent: Prof. Dr. Victor Schilling

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Ein in den Tropen und Subtropen weit verbreitetes chronisches Krankheitsbild, die Sprue, gewinnt neuerdings auch in unseren gemäßigten Zonen zunehmend an Bedeutung, umso mehr, als sich die Mitteilungen häufen, in denen über Kranke berichtet wird, die niemals in den Tropen waren, und doch das genaue Bild der tropischen Sprue aufweisen. Mit dem Namen Sprue bezeichnet man ein sehr vielseitiges aber scharf umrissenes Krankheitsbild, in dessen Vordergrund 3 Kardinalsymptome stehen, von denen wieder jedes einzelne von Fall zu Fall in stärkerem oder schwächerem Grade hervorspringt:

1. fettreiche, diarrhoische Stuhlentleerungen,
2. eine hyperchrome Anaemie.
3. Aphthen in der Mundhöhle.

Seit ungefähr 250 Jahren beschäftigt diese rätselhafte Krankheit den inneren Mediziner, den Physiologen und insbesondere den Tropenhygieniker. Verfolgt man die Literatur bis zu den ersten Berichten über diese Krankheit, so gelangt man zurück bis zum Jahre 1687, in dem Willem ten Rijne (1) erstmalig Veröffentlichungen über eine sogenannte Inland'sche Sprouw machte, eine Erkrankung, die Mund, Speiseröhre und Darm befalle. Weitere Beschreibungen einer Krankheit, die mit dem heutigen Begriff der Sprue identisch zu sein scheinen, liegen vor von Hillary (2) — 1766, Schörrenberg (3) — 1843, van der Burg (4) und Manson (5) — 1880. Während dieser Zeit hat die Krankheit die verschiedensten Namen erhalten, aus denen man allein schon die Unklarheiten, die in der Beurteilung der klinischen Erscheinungen herrschten, ersehen kann. Von den vielen Namen, die dasselbe Syndrom bezeichnen, sind Sprue, Diarrhoea alba, White flux, White purging, Hill diarrhoe, Ceylon sore mouth, Aphthae orientales sive tropicae, Psilosis linguae et intestinorum. Diarrhée anémique des pays chauds die gebräuchlichsten (Dold, 6).

Grundlegende Arbeiten über die tropische Sprue veröffentlichten Ashford (7), van der Scheer (1) und Dold (6, 8, 9, 10).

Die Krankheit befällt Europäer und Eingeborene, besonders erstere, die mit den klimatischen Einflüssen zu kämpfen haben

(Schiffner, Snyders, 11). Das Auftreten der Krankheit ist nicht epidemisch, sondern sporadisch (Hegeler, 12); Klemperer, 13). Nach Baßler, Lutz (14) werden Frauen doppelt so oft befallen wie Männer und zwar vornehmlich in einem Alter um 30 Jahre. Kinder erkranken nie an Sprue. Allerdings hält Heß Thaysen (15) den intestinalen Infantilismus und Sprue für ein und dieselbe Krankheit und bezeichnet beides als „Idiopathische Steatorrhoe".

In den letzten Jahren häufen sich nun die Mitteilungen über Spruefälle in gemäßigten Zonen, wobei die Fälle, die mehr oder weniger lange vor Ausbruch der Krankheit sich in den Tropen aufhielten, zu trennen sind von denen, die niemals in den Tropen waren, der eigentlichen einheimischen Sprue. Obgleich klinisch kaum (Manson-Bahr, 16) und nach Heß Thaysen (15) keine Unterschied bestehen, müssen die Fälle nichttropischer Sprue doch von denen tropischer Sprue getrennt werden, einmal wegen ihrer großen Seltenheit und dann im Hinblick auf die Aetiologie, denn Birt (17), Manson-Bahr (16) und Willoughby (18) sehen in der chronischen Schädigung des Körpers insbesondere des Magen-Darmkanals durch das tropische Klima eine unbedingte Voraussetzung zur Entwicklung einer Sprue.

Was die Klinik der Sprue anbetrifft, so kann auf die grundlegende Monographie von Heß Thaysen (19) und die umfassende Arbeit von Hansen und seinem Mitarbeiter v. Staa (20) verwiesen werden, die die Pathogenese und pathologische Physiologie der Sprue erschöpfend behandeln. Ich will mich lediglich darauf beschränken, die Symptomatologie, wie sie dem Praktiker entgegentritt, zu schildern. 3 Symptome, von denen jedes einzelne an die Möglichkeit einer Sprue denken lassen soll, wurden eingangs als besonders markant hingestellt: die diarrhoischen Fettstühle, die Anaemie und die Stomatitis aphthosa. Der Kranke kommt stark abgemagert, in schweren Fällen im Zustand extremer Kachexie, zum Arzt und klagt über heftige Schmerzen am Zungenrand und der Wangenschleimhaut besonders beim Essen, über Brennen in der Speiseröhre und über häufige morgendliche Stuhlentleerungen von eigenartig schaumiger Beschaffenheit und fettigem, seifenwasser- oder lehmähnlichem Aussehen, die im übrigen nicht mit Blut oder Schleim vermischt sind, und auch keine Schmerzen verursachen. Aus der Anamnese läßt sich in den meisten Fällen fest-

stellen, daß der Patient schon immer an Magendarmerscheinungen in Form von Erbrechen, Verstopfung oder Durchfällen gelitten habe, bis dann die Durchfälle besonders in den Morgenstunden zunahmen und jene charakteristische Beschaffenheit annahmen, und stärkere Abmagerung einsetzte. Mitunter wird auch in der Anamnese eine vor Jahren durchgemachte Ruhr oder ein Typhus angegeben (Lichtwitz, 21). In solchen Fällen ist immer an Sprue zu denken, umso mehr, als die Krankheit in unseren Breiten doch häufiger auftritt, als gemeinhin angenommen wird. (Heß Thaysen, 19; Dünner, Hirschfeld, Geraldi, 22).

Der objektive Befund ergibt in floriden Stadien einen Menschen in äußerst reduziertem Ernährungs- und Kräftezustand, dessen Haut fahl, bisweilen fleckweise pigmentiert ist (bes. anschaulich an Hansens Fällen, 20). Bei der Durchsicht der neuesten Literatur über die pathogenetischen Zusammenhänge scheint wohl die Mehrzahl der Autoren darüber einig zu sein, daß als richtunggebendes Symptom dieses aetiologisch noch recht verschwommenen Krankheitsbildes jener Verdauungsfehler in Form einer isolierten Fettresorptionsstörung vorherrschend ist (Hansen, 20; Heß Thaysen, 19). Und zwar werden die Nahrungsfette bei normaler Pankreassekretion und normaler Zusammensetzung der Gallenflüssigkeit auch normal in Fettsäuren und Glyzerin gespalten. Ob nun die Darmepithelzelle nicht mehr im Stande ist, diese Spaltprodukte der Neutralfette zu resorbieren — echte Resorptionsstörung (Dünner, Hirschfeld, Geraldi, 22; Heß Thaysen, 19, 24; u. a.) — oder ob sie resorbiert werden, aber nicht mehr zum Neutralfett resynthetisiert werden können und sie somit die Epithelzelle für eine weitere Resorption blockieren (Glansmann, 23; Hansen, 20; Verzár, 53), ist vorerst noch nicht entschieden. Als Tatsache jedenfalls kann gelten, daß die im Darm reichlich vorhandenen freien Fettsäuren in ihrem Bestreben mit Erdalkali Seifen zu bilden, insbesondere das Calzium an sich reißen, das sie dem Organismus aus dem Serum und der Knochensubstanz entziehen (Hansen, 20; Heß Thaysen, 19, 24; Dünner, Hirschfeld, Geraldi, 22; Koll, 25). Damit erklären sich zwanglos recht häufig zu beobachtende Symptome der Sprue, die Tetanie bei anatomisch nachweisbar intakten Nebenschilddrüsen und die Osteomalazie. Inwieweit der durch die mangelhafte Fettresorption gleichzeitig bedingte Ausfall der Verwertung des fettlöslichen Vitamins D am Zustandekommen der röntgenologisch nachweisbaren

Osteomalazie (Hansen (20)) beteiligt ist, bedarf noch der sicherstellenden Untersuchung.

Als zweites führendes Symptom wurde eingangs die regelmäßig anzutreffende Anaemie hingestellt. Die Form der Sprueanaemie ähnelt in ihrem Blutbild bei der ersten Betrachtung derjenigen der Biermerschen Anaemie so weitgehend (Schilling, 26, 27; Castle und Mitarbeiter, 28, 29), daß die meisten Sprueфälle zunächst verkannt und — wie unser Fall — jahrelang als perniciöse Anaemie behandelt werden, trotz der klinisch vorhandenen Unterschiede, die eine Abgrenzung der Sprue gegenüber der Perniciosa ermöglichen: die typischen Diarrhöen, der chronischere Verlauf, die Seltenheit stärkerer Blutkrisen, die uncharakteristischen Säurewerte des Magensaftes und die Heilbarkeit durch strenge Innehaltung einer sorgfältig eingestellten Diät (Schilling, 26). Castle (29) und seine Mitarbeiter streuben sich allerdings gegen eine so scharfe Unterscheidung beider Krankheiten. Nach Schilling (26) ist die häufigste Form der Sprueanaemie die aplastische Form mit bisweilen sehr niedrigen Erythrocytenzahlen — in unserm Falle bis hinunter auf 685 000. In der Regel halten sich aber die Zahlen in einem Intervall von 1 Mil. — 3,5 Mil. roten Zellen im Millimeter^3. Gleichzeitig sinken die Haemoglobinwerte entsprechend herab bis auf etwa 60% — in unserm Falle bis auf 15% und in einem Falle von Porter und Rucker (30) sogar bis auf 13%. Der Färbeindex ist meist größer als 1, in etwa ⅓ der Fälle ist er kleiner als 1 (Hansen, 20). Uebereinstimmend mit der perniciösen Anaemie ist eine Aniso- und Poikilocytose; auch erreicht wohl das Blutbild der Sprue bei Hyperchromie eine Megalocytose, kann „dagegen aber nicht die Mannigfaltigkeit des Morbus Biermer in ihrer megaloblastischen Entwicklung aufweisen“ (Schilling, 26), was wiederum eine Gegenüberstellung erfordert zur perniciösen Anaemie, bei der ja Megalocyten und vereinzelte Megaloblasten regelmäßig im strömenden Blut gefunden werden. Hansen (20) fand in seinen gut untersuchten Fällen niemals Megaloblasten und Schilling (27) fand Megaloblasten im „hyperregenerativen megalocytären Blutbild“ nur in schweren Fällen tropischer Sprue. Im Sternumpunktat allerdings konnten Castle und Rhoads (28) wiederum eine megaloblastische Proliferation wie bei der peniciösen Anaemie nachweisen. Und endlich Lichtwitz (21) und Baßler-Lutz (19) halten die Sprueanaemie überhaupt für eine Anaemie vom megaloblastischen Typus.

In den Rahmen dieser meist hyperchromen Anaemie passen auch die neben den Fettstühlen bestehenden Erscheinungen von seiten des Magendarmkanals in Form von quälendem Brechreiz, Appetitlosigkeit und Brennen in der Speiseröhre von jeweils wechselnder Intensität als Ausdruck einer atrophischen Gastritis. Allerdings nicht so regelmäßig wie bei der perniziösen Anaemie findet man bei der Sprue doch auch Anazidität und histaminrefraktäre Achylie. Inwieweit diesen Befunden ursächliche Bedeutung beim Zustandekommen der hyperchromen Anaemie zukommt, oder ob sie nur ein paralleles Symptom zur Anaemie darstellen, kann im Rahmen dieser Arbeit nicht entschieden werden. Castle (28, 29) jedenfalls als der überzeugendste Vertreter der Annahme einer primären Magenschleimhautatrophie fand unter seinen 65 Spruefällen 20 mal (31%) Anazidität. Ashford (31) fand bei 39% der Fälle Anazidität, Baumgartner, Smith (32) bei 33%, Fairly (33) bei 27%. Daneben finden sich auch häufig Subazidität, seltener normale Säureverhältnisse und ganz selten Hyperazidität.

Ferner gehören in den Rahmen der Anaemie als eine Teilerscheinung der Sprue Ataxien, träge bis erloschene Sehnenreflexe und die Acroparaesthesien in Form von sensiblen Ausfallserscheinungen, Kriebeln oder Ameisenlaufen als Ausdruck einer funiculären Myelose; Erscheinungen, wie sie Elders (39) u. a. gesehen haben (s. auch vorliegender Fall).

Auch wie beim Morbus Biermer findet man bei der Sprue krankhafte Veränderungen in der Mundhöhle, die mit einer Stomatitis an Zungenspitze und Zungenrändern beginnen. Später erscheinen an der Wangenschleimhaut, am harten und am weichen Gaumen kleine weiße stecknadelkopfgroße, von einem roten Hof umgebene Bläschen mit wasserklarem Inhalt (Heß Thaysen, 24), die dann geschwürig bisweilen eitrig zerfallen (Justi, 34). Sie sind es, die der Krankheit den Namen ‚Aphthae tropicae' gegeben haben. Wenn die Entzündungserscheinungen an der Zungenspitze und den Zungenrändern abheilen, hinterlassen sie eine Schleimhautatrophie, die derjenigen der Hunter'schen Glossitis zum Verwechseln ähnlich sieht; ein Befund, der auch wieder wesentlich dazu beigetragen hat, die Sprue häufig mit der perniziösen Anaemie zu verwechseln, bzw. die Differentialdiagnose zu erschweren. Nach Lichtwitz (21) sollen sich mitunter auch Aphthen am Anus finden lassen.

Krankengeschichte des Daniel Z. Vorgeschichte.

In unserm Falle handelt es sich um einen 35-jährigen Patienten von Beruf Photograph, dessen Vater an Wassersucht, und dessen Mutter an Brustkrebs verstorben ist. In Rußland nahe der polnischen Grenze geboren kam er im ersten Lebensjahr nach Deutschland. Als Kind machte er die Masern durch. Im Schulalter, so gibt er an, sei er immer sehr schnell ermüdet und recht blaß gewesen. Seit dem 11. Lebensjahr klagt er über zeitweise auftretenden Brechreiz. Seit 1926, seinem 24. Lebensjahr, datieren seine Magenbeschwerden, in Sonderheit begann der Brechreiz an Heftigkeit zuzunehmen, und er verlor ständig an Gewicht. Im August 1930 verstärkten sich die subjektiven Beschwerden, der Brechreiz und die Appetitlosigkeit nahmen so zu, daß Patient bei immer stärkerer Gewichtsabnahme und zunehmendem blassem und magerem Aussehen immer mehr von Kräften kam. Er fühlte sich zeitweise so schlapp und müde, daß er morgens nicht aufstehen mochte und froh war, im Bett liegen bleiben zu können. In einem internistischen Ambulatorium wurde perniziöse Anaemie diagnostiziert und Z. 8 Wochen lang mit Hepatrat behandelt. Jedoch trat keinerlei Besserung auf, im Gegenteil, er wurde immer elender, und nach diesen 2 Monaten stellten sich die ersten Durchfälle ein.

Im Februar 1931 verschlechterte sich der Zustand des Z. derart, daß er in stark kachektischem Zustand bei einem Gewicht von 41,0 kg mit heftigsten Brechanfällen und auffallend blasser Hautfarbe in ein Berliner Städtisches Krankenhaus (Neukölln) aufgenommen werden mußte. Dort fiel die besonders an den Rändern atrophische Zunge auf. Die Untersuchung ergab ferner einen positiven Achilles- und Kniesehnenbefund, Oedeme an beiden Füßen. In Verbindung mit dem Blutbild wurde er als perniziöse Anaemie behandelt.

Rotes Blutbild:

Hb: 15%; Erythrozyten (E): 760 000; F. I.: 0,98; Anisozytose, Poikilozytose, Polychromasie, Mikro- und Makrocytose, Vitalfärbung ergibt 5 pro mil. Reticulocyten.

Unter Behandlung mit parenteraler Leberzufuhr, Campolon, stieg das Haemoglobin auf 98 an (s. Tab. Nr. 8). Gleichzeitig mit der Besserung des Blutbildes besserte sich auch das Allgemeinbefinden und der Appetit; der Brechreiz ließ nach. Anfang Mai 1931 erfolgte auf eigenen Wunsch die Entlassung aus der Krankenanstalt in mäßig gebessertem Zustand bei noch bestehenden Durchfällen.

Bei der nachfolgenden Behandlung mit Hepatrat, das vom Patienten schlecht vertragen wurde, verschlimmerte sich das Allgemeinbefinden wieder, sodaß er bei einem Hb von 55 und 2 700 000 Erythrocyten (s. Tab. Nr. 11) am 1. VII. 1931 in dasselbe Berliner Krankenhaus aufgenommen werden mußte. Wohl fielen die schäumenden Stühle und die für perniziöse Anaemie atypische Kachexie auf, führten aber nicht zur richtigen Diagnose. Auch fand sich im Urin kein vermehrtes Urobilinogen und im Serum kein erhöhtes indirektes Bilirubin; wohingegen die Zeichen des Haemolyse, Bilirubinaemie (positive indirekte Probe nach Hijmans van den Bergh) und reichlich Urobilinogen und Urobilin im Harn für perniziöse Anaemie beinahe obligatorisch sind. (Schilling, 27; Schittenhelm, 35).

Auf intramuskuläre Lebertherapie mit Campolon stiegen die Hb-Werte langsam an. Die Vitalfärbung der Erythrozyten ergab einen Anstieg der Retikulierten von 18 auf 22‰, was ja immer ein recht empfindliches Zeichen für eine regenerative Tendenz des Erythrons darstellt (s. Tab. Nr. 11 und 12). Das gesamte Blutbild besserte sich, dennoch blieben aber die Durchfälle und die Kachexie bestehen. Die Röntgendurchleuchtung des Magendarmkanals ergab damals, abgesehen von einer beschleunigten Passage und einer Dilatation des unteren Knies des Duodenums, nichts pathologisches. Der Grundumsatz war um 7% herabgesetzt. Bakteriologische Untersuchungen des Stuhls ergaben stets negative Befunde. Bei der Untersuchung des Magensaftes fand sich keine freie Salzsäure. Eine Zuckerbelastungsprobe mit Galaktose ergab eine normale Blutzuckerkurve. Gegen Ende des Krankenhausaufenthalts entwickelte sich eine sehr schmerzhafte Stomatitis aphthosa. Z. verließ auf eigenen Wunsch am 12. VIII. 1931 das Krankenhaus.

Unter der anschließenden ambulanten Behandlung mit Martol fühlte sich der Patient leidlich wohl, konnte alles essen und klagte nur selten über Brechreiz. Hb angeblich 104, Gewicht um 60 kg. Im September 1931 traten zum ersten mal nach längerem Umhergehen Schwellungen der Füße auf, die erst nach eintägiger Bettruhe zurückgingen. Trotz einer im Oktober 1931 einsetzenden Campolonbehandlung begann eine erneute Verschlechterung des Zustandes. Patient klagte das erste Mal über Kriebeln und gleichzeitig über ein taubes Gefühl in den Finger- und Zehenspitzen. In stark kachektischem Zustand fand er für 14 Tage vorübergehenden

Aufenthalt im Horst-Wessel-Krankenhaus der Stadt Berlin. Eine dort durchgeführte Blutkörperchenresistenzbestimmung ergab normale Werte. (Blutb. s. Tab. Nr. 17 u. 18).

Nach seiner Entlassung aus dem Krankenhaus im Dezember 1931 behandelte sich Patient zuhause mit Campolon weiter, erbrach aber weiter sehr häufig besonders morgens und konnte wegen seiner „schmerzhaften Geschwüre im Mund und Brennen der Zunge" nur wenig breiige Kost zu sich nehmen. Mit einem Gewicht von 45 kg mußte er sich im Februar 1932 erneut in stationäre Behandlung begeben (Virchow-Krankenhaus). Er wurde dort bei einem Hb-Wert von 44 und 2 000 000 Erythrocyten und bei einer für Sprueanaemieformen charakteristischen Leukopenie und Rechtsverschiebung (Schilling, 26, 27) (s. Tab. Nr. 19) als perniziöse Anaemie abwechselnd mit Heprakton, Hepatrat, und Hepatopson behandelt. Unter dieser parenteralen Leberzufuhr besserte sich das Blutbild (s. Tab.) und die morgendlichen Durchfälle ließen nach, sodaß Patient im März 1932 gebessert entlassen werden konnte.

Aber trotz Innehaltung einer vom Patienten selbst sich zusammengestellten eiweißreichen Diät unter gleichzeitiger Einnahme von Rohleber und bei ambulanter parenteraler Leberbehandlung verschlechterte sich der Zustand jedesmal schon nach dem kleinsten Diätfehler. Als dann auch die Behandlung von seiten des Patienten nicht mehr so konsequent durchgeführt wurde, verlor er immer mehr an Gewicht. Gleichzeitig beobachtete er wieder auffallend lehmfarbene, fettglänzende teils schäumende Stühle, die besonders morgens in Form von schmerzlosen Durchfällen ohne Blut auftraten. Als dann eine schmerzhafte Schwellung beider Unterschenkel und Schmerzen an den Innenseiten der Oberschenkel verbunden mit eigenartigen in roten Strichen angeordneten Verfärbungen sich auszubilden begannen, fand Z. im Zustand stärkster Kachexie mit einem Gewicht von 42 kg am 13. VII. 1932, Aufnahme in die hiesige Klinik.

Aufnahmebefund.

Allgemeinzustand.

Auffallender Schwund der Muskulatur und des Fettpolsters, deutliches Hervortreten der Knochen überall, außerordentliche Blässe der Haut und aller sichtbaren Schleimhäute. Patient ist sehr schwach und liegt in aktiver Rückenlage im Bett. Die Haut ist trocken und runzelig, wie zu groß für den zusammengefallenen

Körper. *Psychisch* macht er einen teilweise depressiven und teilweise indolenten Eindruck, ist verstört und unfreundlich.

Größe: 1,75 m; Gewicht: 42,0 kg; Temp.: 37,0°.

Kopf:

Auffällig ist die ausladende an ein caput quadratum erinnernde Wölbung des Hirnschädels. Der Kopf ist nach allen Seiten hin aktiv und passiv frei beweglich. Nervenaustrittsstellen frei, kein Druck- und Klopfschmerz. Die kleinen, glänzenden Augen liegen tief in der eingefallenen Orbita, sind nach allen Seiten hin frei beweglich; kein Nystagmus. Skleren nicht ikterisch. Pupillen sind weit, re. = li. Augenhintergrund: ohne Befund.

Mundhöhle: Gebiß defekt. Zunge feucht, rot, an den Zungenrändern auffallend glatt, z. Zt. keine Aphthen nachweisbar. Lymphatischer Rachenring atrophisch.

Hals:

Schilddrüse nicht vergrößert, keine tastbaren Drüsen.

Brustorgane:

Brustkorb: Supraklavikulargruben und Jugulum stark eingesunken. Die Haut über dem Brustkorb ist dünn und so fettarm, daß die Rippen einzeln deutlich hervortreten. Ausgeprägte Druck- und Klopfempfindlichkeit des unteren Sternums und der rechten Rippen im Bereich des rechten Lungenunterlappens. Atemexkursionen ausgiebig, re. = li.

Lungen: Grenzen mäßig verschieblich. Links hinten oben und in der Mitte geringe Schallverkürzung und unbestimmtes Atmen. Rechts hinten oben broncho-vesikuläres Atemgeräusch, im übrigen normaler Klopfschall und normales Atemgeräusch. Die Röntgenuntersuchung der Lungen ergibt neben einer etwas vermehrten Zeichnung, einem kalkharten Fleck rechts infraklavikulär und einer großen, verkalkten paratrachealen Drüse keinen Anhalt für einen aktiven Prozeß.

Herz: Grenzen nicht verbreitert. Töne rein. Aktion regelmäßig. Puls: 80. Blutdruck: 80/45.

Bauchorgane:

Leib über Brustkorbhöhe, fühlt sich teigig an und ist schwer eindrückbar. Geringe Venenzeichnung. Druckschmerz unter dem rechten Rippenbogen. Keine pathologischen Resistenzen. Leber

und Milz sind nicht tastbar. Rektale Untersuchung ohne Besonderheiten.

Geschlechtsorgane:

Ohne Besonderheiten. Tastbare Drüsen in der Leistenbeuge.

Extremitäten:

Auffällige bläulich-rötliche Verfärbung in strichförmiger Anordnung an den Innenseiten der Oberschenkel. Deutliches Knöcheloedem beiderseits. Aktiv und passiv frei beweglich.

Z. N. S.:

Kniesehnenreflexe beiderseits schwach auslösbar. Re-Li. Achillessehnenreflexe auslösbar, Re-Li.

Babinski, Li: —; Re: +.

Gordon, bdts.: —

Cremaster: schwach.

Oppenheim, bdts.: —.

Bauchdeckenreflexe: schwach.

Pupillen reagieren prompt auf Licht und Convergenz.

Sensibilitätsprüfung ergibt Ausfallserscheinungen an den Fußrücken beiderseits und den Streckseiten beider Unterarme. Motilität intakt.

Blutbild:

Ert: 2 675 000; *Hb:* 60; *F. I.:* 1,15; mäßige Aniso- und Poikilozytose. Lz.: 12 000; Eos: 2; Stbk: 1; Sgm: 75; Ly: 20; Monoz: 2. Reichlich übersegmentierte neutrophile Zellen. Vitalfärbung: 14‰ Retikulozyten. Außer der Aniso- und Poikilozytose fehlen die für perniziöse Anaemie charakteristischen Veränderungen im roten Blutbild. Dagegen finden sich reichlich übersegmentierte neutrophile Leukozyten, die sowohl bei perniziöser Anaemie als auch bei Sprue vorkommen, und die Schilling (27) als eine Ueberreifung der neutrophilen Zellen im Knochenmark deutet. Auffällig ist ferner die deutliche Rechtsverschiebung des weißen Blutbildes.

Blutsenkung (nach Westergren): 36/78.

Aus der Anamnese, aus der Beschaffenheit der Stühle und aus dem hyperchromen Blutbild in Verbindung mit der hochgradigen Kachexie des Patienten wird die Diagnose Sprue gestellt.

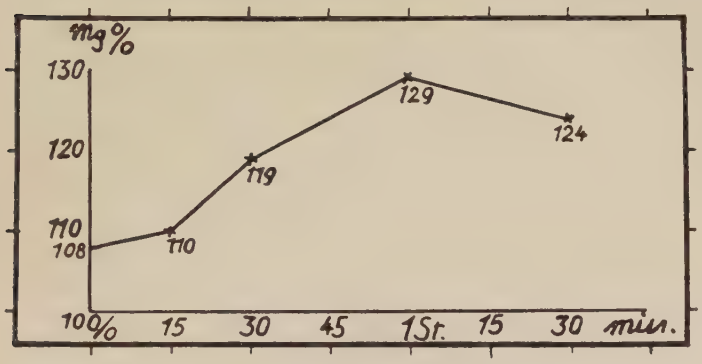
Ergebnisse der in den ersten Tagen des Krankenhausaufenthalts durchgeführten Laboratoriumsuntersuchungen:

Chemische Untersuchungsbefunde:

Blut

Blutzucker: 62 mg% (18. VII.)

Belastungsprobe mit 20 g Traubenzucker:



Bilirubin (23. VII.) (normaler Biliburingehalt des Serums: 0,3—0,7 mg%, Landois, 37): Spuren, also sicher nicht erhöht.

Calzium (normal: 9—11 mg%, Landois, 37) 8,3 mg%, vermindert (18. VII.).

Phosphor (normal: Mittelwert: 3,5 mg%, Landois, 37) 3,1 mg%, normal.

Reststickstoff: 23,3 mg%, normal (18. VII.).

Cholesterin (normal: 210 mg%, Gesamtchol. Landois, 37) 146 mg%, vermindert.

Resistenz der Blutkörperchen (23. VII.):

Bei einer Konzentration von 0,42% NaCl beginnende Haemolyse

Bei einer Konzentration von 0,34% NaCl vollständige Haemolyse,

also eine ganz geringe Herabsetzung der Resistenz, die nach Schilling (27) erst bei einer Verdünnung von 0,28% NaCl komplett sein sollte.

Keine Pankreas-Lipase (28. VII.).

Urin:

Kein Eiweiß, kein Zucker. Sediment: ohne Besonderheiten. 10 Diastase-Einheiten (16. VII.).

In 1700 ccm Tagesurin vom 28. VII. sind 0,119 g CaO enthalten.

Stuhl:

Grau, teils glänzend teils blasig, schäumend, massig, von saurem Geruch und saurer Reaktion. Stärkekörner werden nicht gefunden, was ja nicht *gegen* die Annahme einer Gärung als Ursache der massigen, schäumenden Stühle spricht, denn es kann ja alle Stärke schon vergoren sein (Dold, 10). V. Noorden (38) dagegen hält die Blasen im Spruestuhl für Seifenschaum, entstanden aus den Seifen, die sich aus den freien Fettsäuren und dem reichlich vorhandenen Calzium im Darm gebildet haben. Reichlich Fett vorhanden.

Calzium (in Form von CaO) 2,4 g in 500 g Stuhl am 28. VII.

Magensaft:

Freie HCl: 0; Gesamtazidität: 9; Milchsäure: neg.; Sanguis: neg.

Pankreassaft (19. VII.):

1 ccm verdaut 125 mg Casein.

1 ccm enthält 160 Diastaseeinheiten.

5 ccm spalten nur Spuren Oelsäure ab.

Im ganzen eine immerhin deutlich herabgesetzte Enzymwirkung.

Sputum

enthält 32 000 Diastaseeinheiten.

Bakteriologische Untersuchungsbef.:

Blut:

Wassermannsche Reaktion: negativ.

Rachen

keine Soor, dagegen Streptokokken, Staphylokokken und sporentragende nicht pathogene Keime.

Stuhl

Colistamm ohne Besonderheiten, Enterokokken, zur Gruppe der Milchsäure gehörende Stäbchen, keine Wurmeier, keine Tuberkelbazillen.

Duodenalsaft

Enterokokken und Blastomyzeten.

Röntgendurchleuchtung des Magens:

(21.V II.) Die Oesophaguspassage ist frei. Die Schleimhautfalten des Magens erscheinen recht zart und glatt. Geringe Flüssigkeitsmenge im Magen. Nach Massivauffüllung kommt ein allseitig glatt konturierter

Magen zur Darstellung. Regelmäßige, langwellige, glatte Peristaltik. Schubweise Entleerung des Breis in das Duodenum. Bulbus o. B. Nach 3 Stunden kleiner Magenrest, Brei im Dünndarm.

Die Aufnahme einer Dünndarmschlinge zeigt ein normales Relief. Nach 24 Stunden Dünndarm leer. Gleichmäßige Auffüllung des Dickdarms bis zur Ampulle.

Röntgenologisch konnten krankhafte Veränderungen des Magendarmkanals nicht festgestellt werden.

Krankheitsverlauf.

13. VII. 1932. Patient bekommt zunächst Lebersuppe, die er aber schlecht verträgt (viel Erbrechen), deshalb statt dessen ab

16. VII. 1932 2 ccm Campolon täglich. Heute 5 durchfällige Stühle von graugelber Farbe, die nach längerem Stehenlassen ihr Volumen vergrößern. Durchfälle vornehmlich in den frühen Morgenstunden. Der sehr geschwächte Patient bekommt zur Unterstützung des Kreislaufs 2 ccm Campheröl.

20. VII. 1932. Schwellung beider Parotisdrüsen. Heute früh nur einmal Stuhlgang von etwas festerer Konsistenz, aber immer noch breiig, teils glänzend teils schäumend. Patient fühlt sich sehr schwach und bekommt Cardiazol. Ab heute einweißreiche, fettarme Diät:

100 g Fleisch, die nach 5 Tagen auf 150 g erhöht werden,
80 g Butter, die nach 5 Tagen auf 20 g herabgesetzt werden,
250 g Gemüse, die am folg. Tag auf 200 g herabgesetzt werden,
1 l Eiweißmilch, ständig,
50 g Weißkäse, die nach 5 Tagen auf 100 g erhöht werden,
50 g Speck, die nach 5 Tagen völlig abgesetzt werden,
50 g Fettkäse, die am folg. Tag auf 100 g erhöht werden,
50 g Speck, die nach 5 Tagen völlig abgesetzt werden,
2—4 Eier täglich.

Dazu neben Campolon täglich Pancreon und 3 mal 20 ccm Pepsinsäure.

Wegen des schlechten Zustandes wird am Nachmittag eine Bluttransfusion von 700 ccm vorgenommen, die Patient gut übersteht.

21. VII. 1932. Blutbild nach der Transfusion s. Tab. Nr. 24. Anstieg der Erytrozyten und des Haemoglobins.

4 breiige schaumige Stühle. Hohe Urinausscheidung von 3500 ccm bei einer Zufuhr von 2750 ccm Flüssigkeit.

26. VII. 1932. Patient verträgt die Diät gut und hat 1,5 kg zugenommen. Durchschnittlich 2—3 Stühle täglich, subjektive Besserung.

31. VII. 1932. Blutbild s. Tab. Nr. 25. Die Diät wird gut vertragen; bei leidlichem Wohlbefinden weiter Gewichtszunahme. Gew.: 44,5 kg.

10. VIII. 1932. Patient liegt im Freien. 2—3 Stühle täglich, Volumenvermehrung nach einiger Zeit des Stehenlassens.

17. VIII. 1932. Patient hat Widerwillen gegen die Diät, die aber im ganzen gut vertragen wird: 250 g Fleisch, 20 g Butter, 200 g Gemüse mit abwechselnd einem halben kg Aepfel, 1½ Liter Eiweißmilch, 200 g Fettkäse, 100 g Wurst, 4 Eier. Im sterilen Duodenalsaft werden Streptokokken und Saccharomyces gefunden. Die qualitative und quantitative Untersuchung des Duodenalsaftes ergibt folgende Werte:

	Aether	
	vor	nach
1 ccm Duodenalsaft enthält Diastaseeinheiten	320	160
1 ccm Duodenalsaft verdaut Casein (mg)	128	64
5 ccm Duodenalsaft spalten Oelsäure ab (mg)	124	127

30. VIII. 1932. Gewicht: 46 kg, Zunahme: 1,25 kg. Blutbild Tab. Nr. 26.

1. IX. 1932. Stühle etwas fester, 1—2 mal täglich, immer noch grau und fettig. Parotisschwellung links. Blutdruck: 85/55. Blutzucker: 106 mg%. Calziumgehalt des Serums: 9,5 mg%. Cholesterin: 110 mg%. Pancreon und Pepsin-Salzsäure werden abgesetzt Pat. bekommt ab heute 4 mal tägl. 2 Pil. ferri red. 0,3.

10. IX. 1932. Bluttransfusion 750 ccm, auf die der Patient mit einer heftigen Urticaria reagiert. Die Reaktion verschwindet prompt binnen weniger Minuten auf 10 ccm Calziumchlorat.

15. IX. 1932. Patient fühlt sich seit der Bluttransfusion weitgehend gebessert und gekräftigt. Blutbild s. Tab. Nr. 27. Täglich 1—2 geformte Stühle von mattglänzendem fettigen Aussehen. Gewicht: 50,5 kg.

19. IX. 1932. Wegen des annähernd normalen Blutbildes werden Campolon und Pil. ferri red. abgesetzt. Bekommt ab heute täglich Mutaflor.

27. IX. 1932. Entlassung auf eigenen Wunsch. Gewicht: 51 kg. Gutes Allgemeinbefinden. Täglich 1—2 Stühle von fast normaler Beschaffenheit (Farbe und Konsistenz). Blutbild (s. Tab. Nr. 28) hat sich, seitdem vor 10 Tagen die Leber- und Eisenmedikation einge-

stellt worden ist, etwas verschlechtert. Patient bleibt in poliklinischer Ueberwachung.

25. I. 1933. Patient kommt zur Nachuntersuchung in ziemlich gutem Allgemeinbefinden und berichtet, daß die Beschaffenheit der Stühle abhängig wäre von der Kost, daß beim kleinsten Diätfehler der bis dahin geformte Stuhl wieder die flüssig-breiige Konsistenz annehme. Blutbild s. Tab. Nr. 29. Pat. hält weiterhin strenge Diät inne: viel Fleisch, Eier, Weißkäse, wenig Gemüse, und nimmt Hepatopson. Bis Ende April geht es ihm leidlich gut, er kann sogar leichtere Arbeit verrichten. In den ersten Tagen des Mai jedoch machen sich zunehmende Schwäche und Mattigkeit bemerkbar. Es treten auch wieder reichlich Fettstühle auf, die aber sonst die für Sprue typische Beschaffenheit vermissen lassen. Als dann wieder starke Gewichtsabnahme einsetzte, erfolgte am

12. V. 1933. erneut die Krankenhausaufnahme.

Aufnahmebefund.

Allgemeinzustand:

Der nunmehr 32jährige hagere Patient macht einen sehr elenden Eindruck, befindet sich in einem außerordentlich schlechten Ernährungs- und Kräftezustand. Haut und sichtbare Schleimhäute schlecht durchblutet. Keine Oedeme, keine Exantheme. Gewicht: 51,5 kg. Temperatur: 36,5°.

Kopf:

Kein Druck- und Klopfschmerz, Nervenaustrittsstellen frei. Zunge feucht, nicht belegt, an den Rändern auffallend glatt, sonst von pelzigem Aussehen mit kreuz und quer verlaufenden Furchen. Z. Zt. keine Schmerzen an den Rändern und an der Spitze keine Erosionen und keine Bläschen. Rachenring: o. B.

Hals:

Keine Kieferwinkeldrüsen tastbar.

Thorax:

Supraklavikulargruben dem schlechten Ernährungszustand entsprechend stark eingefallen. Angaben über Schmerzhaftigkeit bei Sternumdruck sind unbestimmt.

Lungen: o. B.

Herz: o. B.

Blutdruck: 110/80; Puls: 60 / min.

Abdomen:

Ueberall weich und gut eindrückbar. Leber und Milz sind nicht tastbar.

Extremitäten:

Frei beweglich, keine Knöcheloedeme. Kalkgehalt der Knochen deutlich vermindert, s. Abb. 1 und 2.

Z. N. S.:

Kniesehnen- und Achillessehnenreflexe schwach auslösbar. Babinski: —. Prompte Pupillenreaktion auf Licht und Convergenz.

Blutbild: s. Tab. Nr. 30. Senkung nach Westergren: 6/20. Calziumgehalt des Blutserums: 9,9 mg%.

In den täglich 1—2 gut geformten, fettigglänzenden *Stühlen* von gelblich, grauer Farbe läßt sich kein Blut nachweisen, mikroskopisch reichlich Fett, Gallenfarbstoffgehalt: normal. Im *Urin* kein Eiweiß und kein Zucker. Sediment: o. B.

Ein Alkoholprobetrunk ergibt *Anaziditât.*

Die Untersuchung der Pankreasfermente führt zu folgenden Werten:

1 ccm Duodenalsaft enthält 160 Diastase Einh.
1 ccm Duodenalsaft verdaut 500 mg Casein.
5 ccm Duodenalsaft spalten 85 mg Oelsäure ab.

Verlauf.

Pat. wird sofort auf Eiweißdiät gesetzt, die er bei reichlichem Appetit gut verträgt.

18. V. 1933. Pat. hat sich gut erholt und 1 kg zugenommen. Er bekommt Pankreon und 2 mal 5 Tropfen Vogan täglich.

26. V. 1933. Pat. wird mit einem Gewicht von 54,5 kg gebessert entlassen.

Während des ganzen Sommers fühlte sich Patient relativ wohl; er lebte streng nach der vorgeschriebenen fettarmen, vitaminreichen Eiweißdät (Fleisch, Käse, Obst und Fruchtsäfte). Bei dieser Kostform zeigten die Stühle immer annähernd eine normale Beschaffenheit; jedoch der kleinste Diätfehler, z. B. Brot hatte nach Aussagen des Patienten prompt voluminöse, diaarhoische Stuhlentleerungen zur Folge. Am heftigsten machten sich schon kleine Mengen Reis in dieser Richtung geltend. Schon bei geringeren Anstrengungen merkte Patient neuerdings Schmerzen in der Gegend des Herzens; weiterhin beobachtete er während seines Aufenthalts zuhause Krie-

Abb. 1.

Abb. 2.

beln am ganzen Körper besonders an den Händen. Im September 1933 verschlimmerte sich sein Zustand trotz der Diät und der ambulant durchgeführten Leberbehandlung, so daß er bei einem Gewichtsverlust von 5,5 kg und zunehmender Mattigkeit, Abspannung und Blässe erneut in die hiesige Klinik aufgenommen werden mußte.

12. X. 1933. Krankenhausaufnahme. Der Status entspricht weitgehend den bereits früher erhobenen und oben mitgeteilten Befunden, nur daß diesmal die Anaemie mit ihren Beschwerden weiter in den Vordergrund gerückt ist (s. Blutbild Tab. Nr. 31). Auffällig ist die trockene und an den Rändern glatte Zunge. Achillessehnen- und Patellarreflexe sind beiderseits nicht auslösbar. Wassermannsche Reaktion: negativ.

Im frisch untersuchten, schaumigen und massigen *Stuhl* sind keine pathogenen Keime und keine Monilien bei mehrfacher Untersuchung auch auf Spezialnährböden nachweisbar. Die mikroskopische Untersuchung ergibt merkwürdigerweise viel Neutralfett, Muskelfasern und z. Zt. keine Fettsäuren. Und wenn der Patient nicht während seines Aufenthalts in der Klinik eine typische Stomatitis aphthosa bekommen hätte, so könnte man an der Diagnose, Sprue, Zweifel haben und den Gehalt der Stühle an reichlich Neutralfett und unverdauten Muskelfasern als exkretorische Pankreasinsuffizienz auffassen.

Im *Urin* ist kein Zucker; 40 Diastaseeinheiten.

Blutdruck: 85/45; *Senkung:* 25/47. *Calziumgehalt* des Serums: 9,3 mg%.

Untersuchung des Magensaftes (fraktionierte Ausheb.):

80 ccm Nüchternsaft enthalten 46 fehlende HCl.

Coffein-Probetrunk:	1.	18 fehlende HCl
	2.	24 fehlende HCl. Von 2. ab Gallerückfluß.
	3.	39 fehlende HCl
	4.	43 fehlende HCl
Histamin:	5.	28 fehlende HCl
	6.	32 fehlende HCl

Verlauf.

Patient bekommt die übliche vitaminreiche Eiweißdät und dazu 200 gr Frischleber, die er aber schlecht verträgt, und die deshalb nach 8 Tagen durch Campolon ersetzt wird.

26. X. 1933. Pat. spricht auf die Diät und die Leberpräparate gut an. Blutbild s. Tab. Nr. 32. Statt Campolon Schmidtsches Leberpräparat.

4. XI. 1933. Blutbild s. Tab. Nr. 33.

14. XI. 1933. Blutbild s. Tab. Nr. 34.

12. XII. 1933. Diät und Leberbehandlung wurden gut vertragen. Bei gutem Allgemeinbefinden kann Patient mit einem Gewicht von 56,8 kg und einem normalen Blutbild (s. Tab. Nr. 37) deutlich gebessert entlassen werden, mit der Anweisung, sich zu regelmäßigen Nachuntersuchungen einzufinden.

Es folgt eine kurze Zeit vorübergehenden Wohlbefindens, bis sich Anfang Februar 1934 wieder eine Verschlimmerung des Zustandes einzustellen beginnt, indem die häufigeren Stühle am Morgen wieder eine dünnbreiige, voluminöse und schaumige Beschaffenheit annehmen, obgleich Pat. strengste Diät innegehalten zu haben angibt. Bis Ende Februar war das Gewicht wieder um 5,6 kg abgesunken. Gleichzeitig traten plötzliche und heftige Schmerzen im Oberbauch auf, die er auf den Genuß bestimmter Speisen zurückführte; z. B. Obst, gebratenes Rindfleisch. Auf geringere Mengen Zucker seien die Schmerzen sofort verschwunden.

13. III. 1934. Wiederaufnahme in die hiesige Klinik.

Der Zustand, in dem der Patient zur Aufnahme kommt, gleicht den bereits früher beschriebenen Befunden. Täglich ca. 6 schaumige, voluminöse, schmutzig-graue Stuhlentleerungen.

Blutbild: s. Tab. Nr. 38. *Senkung:* 9/25. *Calziumgehalt* des Serums: 8,6 mg%.

Die Gastroskopie ergibt eine hochgradige Schleimhautatrophie und ein daumengroßes Ulcus auf dem Antrumsphinkter.

Verlauf.

Patient bekommt Eiweißdiät und täglich 2,1 ccm Hepatopson, dazu 3 mal 20 Tropfen Pepsin-Salzsäure.

24. III. 1934. Auf Hepatopson tritt keine Besserung des Blutbildes (s. T. Nr. 39) ein; es wird deshalb abgesetzt und Pat. bekommt tägl. 2 ccm Pernaemyl.

27. III. 1934. Da auf Pernaemyl auch keine merkliche Besserung eintritt, werden tägl. 2 ccm Hepaventrat gespritzt.

Daraufhin bessert sich das Blutbild schlagartig (s. Tab. Nr. 40, 41) ebenso das Allgemeinbefinden. Die den Patienten bis dahin sehr

belästiegnden Paraesthesien sind auch auf Hepaventrat prompt zurückgegangen.

4. IV. 1934. Pat. fühlt sich plötzlich wieder schwach und klagt über Kriebeln und Taubheit in den Fingern, Händen und Armen und über Zucken im Gesicht, wie zu Zeiten hochgradiger Anaemie. Auf Injektion von Hepaventrat gehen die Beschwerden schlagartig zurück.

7. IV. 1934. Pat. bekommt 3 mal 2 Tabletten Pankreon und 3 mal 20 Tropfen Pepsin-Salzsäure. Hepaventrat wird abgesetzt, da Pat. auf die letzten Injektionen mit Pulsbeschleunigung, Wallungen und Kopfschmerzen reagiert hat. Er ißt statt dessen täglich 250 gr Rohleber, die er leidlich gut verträgt. Außerdem bekommt er 5 mal 2 Tabletten Ferrum redukt. Ein eingelegter Obsttag verursacht heftige Magenschmerzen.

18. IV. 1934. Pat. fühlt sich sehr wohl und gekräftigt und kann bei 84 Hb entlassen werden, mit der Weisung, sich zur Erdbeerzeit wieder einzufinden.

1. VI. 1934. Pat. kommt wieder zur Aufnahme in die hiesige Klinik, um sich einer Erdbeerkur zu unterziehen; er berichtet, daß er sich in der Zwischenzeit seit seiner Entlassung letzthin streng an de Eiweißdiät und Leberbehandlung gehalten habe, und daß es ihm dabei recht gut gegangen sei. Nur vorübergehend seien beim Essen Schmerzhaftigkeiten an der Zungenspitze und den Rändern aufgetreten. Der Zustand bei der Aufnahme entspricht wieder den früheren Befunden. Das Blutbild (s. Tab. Nr. 41) ist deutlich hyperchrom. Keine Anaemiesymptome. Auf der pelzartigen an den Rändern und der Spitze atrophischen Zunge sind keine frischen Effloreszenzen sichtbar. Gewicht: 55 kg.

Die Magensaftuntersuchung mit Coffein-Probetrunk ergibt folgende Werte:

	freie HCl	Gesamtazid.
	— 30,0	8,0
nach 20 Minuten	— 30,0	8.0
nach 45 Minuten	— 33,0	0.0

Pat. hat täglich 3 charakteristische Spruestühle.

Befund der Gastroskopie: Der Pylorus steht meist linsengroß geöffnet. Regelrechte Antrumpeistaltik bei schwacher Magenaufblähung, bei starker Aufblähung schwindet sie. Auf dem Antrumsphinkter findet sich ein flaches Ulkus, das sich aus 3 etwa linsen- bis doppellinsengroßen

nebeneinander liegenden Defekten zusammensetzt. Das Ulcus ist kleiner als früher, von einem schmalen roten Saum umgeben und mit weiß-gelblichem Schleim belegt. Die gesamte Magenschleimhaut erscheint ungebläht stark entzündlich gerötet, mattsamt, und hier und da mit Schleimfetzen belegt. Dicht vor dem Antrumsphinkter findet sich auf der Hinterwand in über Handtellergröße eine regelmäßige Hypertrophie und fleckige Rötung der Schleimhaut. Die Höcker sind so regelmäßig wie beim état mamelonné aber flacher. Es besteht überall hochgradige Atrophie im übrigen mit durchscheinenden Gefäßen. Im Antrum rote atrophische Schleimhaut.

8. VI. 1934. Leider kommt es infolge unvernünftigen Verhaltens von seiten des Patienten nicht zu der vorgeschlagenen Erdbeerkur von 2,5 kg pro die. Pat. verläßt auf eigenen Wunsch gegen ärztlichen Rat die Klinik.

Nach der Entlassung aus dem Krankenhaus sei es ihm, so gibt Pat. an, bei strenger Eiweißdiät relativ gut gegangen. Im Frühjahr 1935 traten im Anschluß an eine Grippe erneut fettglänzende, schaumige Stühle auf. Im Sommer 1935 brachte eine vom Pat. gewissenhaft durchgeführte Erdbeerkur ohne Milch eine bemerkenswerte Bessrung des Zustandes. Nachdem die Erdbeerzeit zu Ende gegangen war, aß Pat. bis zu 1½ kg Blaubeeren am Tage, die ihm ebenfalls sehr gut bekamen. Kleine Diätfehler, die früher sofortige Rezidive auslösten, wurden zu dieser Zeit beschwerdefrei überstanden. Die Magenschmerzen blieben aber dennoch bestehen. Im Winter 1935/36 ging es dem Pat. wieder erheblich schlechter, er klagte über heftiges morgendliches Erbrechen; die diarrhoischen Stuhlentleerungen bekamen wieder das typische Aussehen und die charakteristische Beschaffenheit der Spruestühle. Als Pat., der alle möglichen Speisen durchprobierte, begann, täglich einige Gläser Rotwein zu trinken, hörte das Erbrechen auf.

Am 4. II. 1936 fand Pat. Aufnahme im Rud.-Virchow-Krankenhaus der Stadt Berlin. Hier entsprach der Aufnahmebefund wieder den früher erhobenen Befunden. Blutbild s. Tab. Nr. 61.

Ergebnis der Röntgendurchleuchtung des Magendarmkanals (14. II.):

Freie Oesophagus- und Cardiapassage. Normotonischer Hakenmagen mit glatten Konturen. Schleimhautrelief vergröbert und gekräuselt. Das Antrum ist etwas verjüngt, aber nicht besonders starr. Frühzeitig einsetzende Entleerung mit lebhafter, gut abschnürender Peristaltik. Später sistiert diese. Bulbus o. B. Sehr schnelle Füllung der oberen Jejunumschlingen in flockiger Form. Der Brei läßt sich auch durch Palpation in den Bulbus einpressen.

3 *Stunden später:* Magen bis auf geringen Breibeschlag leer. Der Brei in gespritzter Form im Jejunum verteilt, im Ileum gleichmäßiger,

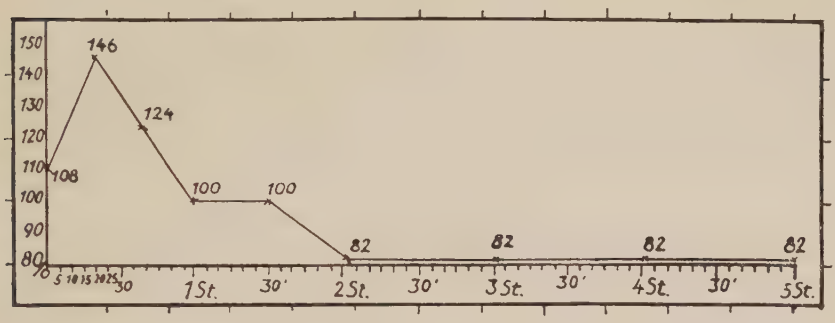
Im Oberbauch mehrfache Spiegelbildungen mit Lufthaube im Dickdarm und Ileum.

24 Stunden später: Magen und sämtliche Darmabschnitte vollkommen entleert.

Diagnose: Gastritis und hochgradige Enteritis.

Aufnahmen bestätigen den Ducrhleuchtungsbefund. Aus der *Duodenalflüssigkeit* ließen sich reichlich Colibazillen züchten, keine Monilien.

Zuckerbelastung mit Galaktose ergibt folgende Blutzuckerkurve:



Pat. bekommt eine eiweiß- und vitaminreiche Aufbaudiät mit Ce-Bion und Ferrostabil, verläßt aber auf eigenen Wunsch gegen ärtzlichen Rat nach 2 Wochen am 20. II. 1936 das Krankenhaus.

Angeblich ist es ihm dann ganz gut gegangen. Im Sommer begann er wieder mit einer Erdbeerkur, die er wieder wie im Vorjahr mit einer Blaubeerkur fortsetzte, wobei es ihm beidemal außergewöhnlich gut ging. Aber gegen Einbruch des Winters setzten auch seine Klagen über schaumige Stühle, Mattigkeit und Erbrechen wieder ein; letzteres begann gewöhnlich nachts um 3 Uhr und quälte ihn bis in die Vormittagsstunden. Auf der Suche nach einem geeigneten Mittel, die überaus lästigen Beschwerden erfolgreich bekämpfen zu können, fand Pat., daß auf täglich ein Glas Kognak mit Ei das Erbrechen vollständig aufhörte. Gleichzeitig hielt Pat. eine strenge eiweißreiche Diät inne mit viel Fleisch, Eiweißmilch und Weißkäse. Von Fleischsorten erwies sich neben Kalbfleisch Pferdefilet am weitaus bekömmlichsten.

Ueber die *Therapie* der Sprue herrscht wohl bei allen Autoren weitgehende Uebereinstimmung. Und zwar ist das suveräne Mittel die Leberzufuhr in jeder Form. Am meisten hat sich die parenterale Applikation hoher Dosen bewährt. Dazu tritt ergänzend eine zweckmäßig eingestellte streng innezuhaltende Diät. Diese hat in erster Linie eiweißreich zu sein. Es empfehlen sich Kalbfleisch, Rindfleisch (Castle und Mitarbeiter, 29) und in unserem Falle bewährte sich nach Aussagen des Patienten Pferdefilet, dessen besonderer Wert erst noch objektiv nachgeprüft werden müßte; ferner Eiweißmilch und Weißkäse. Der mangelhaften Fettverarbeitung Rechnung tragend müssen die Fette stark eingeschränkt werden. Ebenfalls muß mit den Kohlehydraten rationell umgegangen werden. Nach Stepp (40) ist der Vitamin B-Bedarf direkt proportional der Kohlehydratzufuhr. (Stepp, 41) beschreibt einen Fall von Beri-Beri als Folge einer relativen Avitaminose B bei einem täglichen Zuckergenuß von durchschnittlich 1 kg.) Da aber, wie später dargetan wird, dem Vitamin B bei der Sprue eine erhebliche Rolle zukommt, muß die Kohlehydratzufuhr so rationalisiert werden, daß sich ein Gleichgewicht zwischen dem aus dem Kohlehydrat der Nahrung zu deckenden Kalorienbedarf einerseits und der individuellen B-Stoffresorption andererseits herstellt. Wie aus dem eben Gesagten hervorgeht, spielt die Vitaminzufuhr überhaupt eine bedeutsame Rolle in der Diät des Spruekranken. Zum Teil wird der Vitaminbedarf aus der Leber und dem Fleisch gedeckt. Sehr bewährt aber haben sich darüberhinaus die Erdbeerkuren bis zu 2 kg am Tage (Schilling, 26; Elders, 39; Scott, 42); ferner Fruchtsäfte, Apfelsinen und Tomaten (Schüffner-Snyders, 11). Die von unserem Patienten angegebene gute Wirksamkeit einer Blaubeerkur müßte erst noch bestätigt werden.

Im Gegensatz zur Therapie gehen die Ansichten über die *Aetiologie* der Sprue trotz einer in letzter Zeit sich einstellenden Einheitlichkeit doch immer noch sehr auseinander. Im wesentlichen sind es 2 Theorien, die sich bei den mannigfachen Versuchen, das Rätsel um die Ursache der Sprue zu lösen, herausgebildet haben.

Die ältere ist die Infektionstheorie. Ihr mankantester Vertreter ist Dold (6, 8, 9, 10), der in seinen umfangreichen Untersuchungen tropischer Spruefälle in Ostasien beinahe regelmäßig *Oidien* und *Blastomyzeten* fand, die er für die Erscheinungen der Sprue in vollem Umfang verantwortlich macht. Und zwar fand er sie im Darm seiner Spruekranken in 92% der Fälle, während er sie

bei Kontrolluntersuchungen an Gesunden nur in 7,5% fand. Dold stellt sich den Vorgang so vor, daß es zu einem Ueberwuchern dieser Gährungserreger kommt, was zu einer Invasion der oberen Dünndarmabschnitte führt. Die nun durch den Charakter der Erreger dort verursachte Uebersäuerung des Darminhaltes führt zu einer ungenügenden Emulgierung der Fette durch die Gallensäuren, die nun ihrerseits die Fettresorption stört. Dold verfütterte die im Stuhl Spruekranker gefundenen Gärungserreger an Mäuse, Affen und Hunde, die sehr bald mit voluminösen, Gasblasen bildenden Stuhlentleerungen reagierten, aus denen sich wieder mit Leichtigkeit Blastomyzeten und Oidien züchten ließen. Auch im übrigen boten die Versuchstiere ein der Sprue sehr ähnliches Krankheitsbild dar. Dem Einwand, daß im Spruestuhl häufig keine Stärkekörner gefunden werden und somit keine Stärkegärung vorliegen könne, begegnet Dold mit der Annahme, daß im Moment der Ausscheidung der Faezes schon alle Stärke vergoren sein könne. Die Anaemie entstehe infolge Partialhungers an wichtigen Nährstoffen oder auch vielleicht durch Intoxikation mit Parasitengiften. Alle übrigen Symptome erklären sich ebenfalls ganz zwanglos, und so meint Dold, eine andere Theorie als die Infektionstheorie ablehnen zu können.

Ashford (43) beschreibt an Hand seines großen Materials tropischer Spruefälle in Porto Rico die *Monilia psilosis* und glaubte früher in ihr den Erreger der Sprue gefunden zu haben. Später ist er aber von dieser Annahme abgerückt und glaubt nun (7), daß ein primärer Mangel an notwendigen Nahrungsstoffen — wahrscheinlich eine Avitaminose B — die Voraussetzung für die Entstehung einer pathogenen Darmflora insbesondere für Monilia psilosis darstelle. Die Zusammenhänge seien so, daß ein Nahrungsmangel — Vitamin B — eine poliglanduläre Insuffizienz bewirke, die sich an den Verdauungsdrüsen besonders störend dadurch auswirke, daß es durch eine mangelhafte Pankreassekretion zu einer Uebersäuerung des Darminhalts komme, was zu einem optimalen Milieu für die Ansiedlung von Monilia psilosis führe. Nun, so sagt Ashford, sind die Voraussetzungen gegeben für die Entwicklung von Störungen und Erscheinungen, die wir in der Gesamtheit als Sprue kennen. Eine Stütze für die Richtigkeit seiner Annahme glaubt Ashford darin gefunden zu haben, daß eine Verwandte von Monilia psilosis, Monilia albicans, sich ähnlich verhält, daß sich nämlich der Soorpilz auch meist nur bei primär ernährungsgeschädigten Kranken ansie-

delt. Untersuchungen von Smith, Lawrence und Weld (46) bestätigen im Tierexperiment die Ergebnisse der Arbeiten Ashfords. Sie fanden zunächst nur eine recht geringe Pathogenität der Ashfordschen Monilien. Wesentlich schwerer aber wurden die Krankheitserscheinungen, wenn die Monilienkulturen erst dann verfüttert wurden, nachdem das Versuchstier durch vitaminarme Ernähung geschädigt war. Allerdings handelte es sich bei dieser Versuchsreihe um einen Mangel an Vitamin C.

Ein Rätsel, auf das auch Ashford hinweist, der die Ernährung der Eingeborenen und Europäer studiert hat, bleibt immer noch die Tatsache, daß Europäer, die, wenn auch nicht ausreichend, so doch mehr Vitamine zu sich nehmen als die Eingeborenen, häufiger an Sprue erkranken als diese; eine Frage, die auch Johannsen (44) aufwirft, der darauf aufmerksam macht, daß er in den Gärten seiner spruekranken Patienten die üppigsten Gemüsebeete mit den verschiedensten Sorten fand. Aehnlich drücken sich auch Heaton und Trevor (45) aus, die bei der Sprue Verdauungsdefekte und eine mykotische Gärung aetiologisch in Betracht ziehen. Die Voraussetzung zu dieser Entwicklung bilde die Erschöpfung des Magendarmkanals durch die klimatischen Einflüsse der heißen Länder. Diese Ergebnisse wären geeignet, die Beobachtung Ashfords zu erklären, daß nämlich die Europäer häufiger erkranken als die Eingeborenen, da jene mehr unter dem tropischen Klima zu leiden haben als diese.

Im Rahmen einer Infektionstheorie sei auch der Mitteilungen Jebsons (47) gedacht, der auf einen alten Glauben in Ceylon hinweist, wonach Sprue in Häusern auftrete, die an einer durch Termiten, einer Insektenart, verursachten Trockenfäulnis leiden. Jebson fand bei fast allen seinen Spruekranken das merkwürdige Zusammentreffen mit einer Trockenfäulnis der betreffenden Häuser. Die Faezes der Termiten sind kleine Kügelchen und enthalten Protozoen und Monilien. Sie fallen von der Decke in die Speisen und gelangen so in den Menschendarm.

Gegen die Annahme, daß Sprue eine Infektionskrankheit ist, lassen sich nun die verschiedensten Ueberlegungen anführen: in erster Linie die Tatsache, daß noch niemals Temperaturerhöhung beobachtet wurde; die Blutsenkungsgeschwindigkeit ist fast nie erhöht. Das Blutbild mit seiner Leukopenie und Rechtsverschiebung spricht auch gegen eine Infektion. Weiterhin finden auch die Ergebnisse

Dolds u. a. in der Literatur nicht die erforderliche Bestätigung, um die Infektionstheorie als gesichert hinstellen zu können.*

In dem Maße nun, wie die Infektionstheorie an gesichertem Boden verlor, begann die Vitaminmangeltheorie zunehmend an Bedeutung und sie ist es, die den heutigen Stand zur Frage der Aetiologie beherrscht. Hierbei hat man sich grundsätzlich vorerst zu entscheiden, ob man mit Hansen (20) und Hess Thaysen (19) die Fettresorptionsstörung oder mit Castle u. Mitarbeitern (29) die Anaemie in den Vordergrund der klinischen Escheinungen rückt. Castle, der keinen wesentlichen Unterschied zwischen Sprue und perniziöser Anaemie macht, nimmt bekanntlich an, daß die praepylorischen Fundusdrüsen des Magens zusammen mit der Pepsinsalzsäure ein haematopoetisches Substrat absondern. Dieser von ihm benannte „intrinsic factor" ist allein noch nicht wirksam, sondern muß sich erst zu einem aus der Nahrung stammenden, dem Vitamin B-Komplex zugehörigen „extrinsic factor" hinzuadieren, um das „Antiperniciosaprincip", den Perniciosaschutzstoff zu synthetisieren, und um nach dessen Resorption das Knochenmark im Sinne einer Erythropoese anzuregen. Der Schutzstoff wird in der Leber gespeichert, was deren therapeutische Wirksamkeit bei hyperchromen Anaemien erklärt. Die Synthese kann nun aus 3 Gründen ausbleiben:

1. durch Fehlen des innerlichen Faktors, was nach Stepp (40) zur perniziösen Anaemie führen soll,

2. durch Fehlen des äußeren Faktors, was nach Stepp (40) zur Sprue führen soll,

3. durch Fehlen beider Faktoren, was nach Stepp (40) komplexe Bilder erzeugen soll.

Hiergegen sind nun mannigfache Einwände zu erheben. Greenspon (48) glaubt auf Castles äußerlichen Faktor bei der Synthese des Perniziosaschutzstoffes verzichten zu können. Er nimmt an, daß dem Rindfleisch der Nahrung, das Castle als ganz besonders B-haltig preist, keine weitere Aufgabe zukomme, als das Pepsin des Magensaftes an sich zu reißen, und so zu verhindern, daß der sicher vorhandene innerliche Faktor durch Pepsin angedaut, zerstört und in seiner erythropoetischen Wirksamkeit paralysiert werde. Greenspon gab Perniziosakranken unbehandelten Magen-

*) Nachprüfungen von Castle (29) verliefen negativ. Ebenso die von Dahr und Hagemann (36).

saft Gesunder und konnte damit keine Retikulozytenkrise im Blutbild als Ausdruck einsetzender Blutregeneration wahrnehmen. Dagegen setzte prompt eine Retikulozytenkrise ein, wenn er seinen Perniziosakranken Magensaft Gesunder gab, den er sofort nach Aspiration neutralisierte und eisgekühlt aufbewahrte; wenn er also zuerst ein für die Pepsinwirkung ungeeignetes Milieu geschaffen hatte. Auch Greenspons weitere Versuche scheinen diese Angaben in vivo und in vitro in vollem Umfang zu bestätigen. Demnach könnte auf die Wirksamkeit eines äußerlichen Faktors über dessen Bedeutung als banaler Eiweißkörper hinaus verzichtet werden. Es bliebe also bei dem hier zulande üblichen Gehalt der Nahrung an Eiweißstoffen als alleinige Möglichkeit ein Mangel an innerlcihem Faktor übrig. Bei der Sprue findet sich aber nur in 25% der Fälle (Hansen, 20) eine Achylie. Hierzu behauptet Castle (29), daß die chemische Analyse des Magensaftes keinen direkten Aufschluß über den Gehalt an „intrinsic factor" zu geben vermag. Dennoch bleibt die Frage offen, weshalb es im einen Falle einer atrophischen Gastitis mit Achylie zur Entwicklung einer perniziösen Anaemie im anderen Falle zur Sprue kommt. Wenn man wie Castle (29) die Sprue nicht wesentlich von der Biermerschen Anaemie unterscheidet, ist die Frage ziemlich bedeutungslos, wenn man aber, wie wir, beide Krankheiten scharf voneinander trennt, wird dieses Dilemma recht bedeutungsvoll. Castle (29) stellt darüberhinaus noch, ähnlich der mangelhaften Fettresorption, eine unzureichende Resorption des antianaemischen Prinzips bei normal verlaufender Synthese zur Diskussion.

In dem Augenblick, wo man die gastro-intestinalen Störungen mit den Fettstühlen als das Kardinalsymptom der Sprue hinstellt, und alles andere, auch die Anaemie, als Folge dieser pathologischen Stoffwechselverhältnisse auffaßt, werden auch die aetiologischen Ueberlegungen in anderer Richtung verlaufen. Hier ist es besonders Stepp (40, 41) und seine Schule (Schroeder, Einhauser, 49), die auf die Beziehungen zwischen Vitaminen und Magendarmfunktionen hinweisen. Zunächst macht Stepp (40) darauf aufmerksam, daß unsere übliche Nahrung durchaus nicht so mit Vitaminen angereichert ist, wie gemeinhin angenommen wird. Besonders unsere Krankenkost ist in ihrem Gehalt an Vitamin B-Komplex unzureichend. Kommt nun noch zur Deckung des Kalorienbedarfs ein reichlicher Kohlehydratgenuß hinzu, so steigt auch der Vitamin B-Bedarf, und zwar direkt proportional der Kohlehydratzufuhr, so daß

es zu einer empfindlichen Störung des B-Gleichgewichtes kommen kann. Da aber der B_1-Stoff bei der Salzsäurereproduktion des Magens, bei der Erhaltung des Muskeltonus im Magendarmkanal und bei den Resorptionsvorgängen eine entscheidende Rolle spiele, würde ein Mangel an B_1, so führt Stepp weiter aus, ein Aufhören der Salzsäurereproduktion, schwere Appetitlosigkeit, Atonie des Magens und des Darms und eine merkwürdige Neigung des Darms zu Entzündungsvorgängen bewirken. Vitamin B_2 und B_6 sind von ganz besonderer Bedeutung für ein einwandfreies Funktionieren aller Darmabschnitte, besonders des Dickdarms. Ihr Fehlen verursacht Stomatitis, Glossitis, Durchfälle und Darmblutungen. Im Gegensatz zu Greenspon mißt Stepp (s. o.) dem Vorhandensein des Castleschen „extrinsic factor" große Bedeutung bei. Wenn man ihn auch selbst noch nicht kennt, so glaubt Stepp doch, daß es sich um einen Faktor des B-Komplexes handelt, der sich mit Sicherheit von den anderen B-Faktoren abgrenzen läßt. Zusammen mit einem weiteren dem B_2 nahestehenden Faktor verursacht das Fehlen beider das Krankheitsbild der Sprue. Meist ist aber die Sprue nach Stepp eine gemischte Avitaminose B und C. Vitamin-C-Mangel führt leicht zu peptischen Geschwüren und tatsächlich ist ja auch in unserem Fall ein Ulcus gastroskopisch nachgewiesen worden.

Wie kommt es nun zur Vitaminmangelkrankheit? In erster Linie natürlich durch vitaminarme Ernährung. Aber nicht allein dadurch, sondern es kann, wie oben schon ausgeführt wurde, durch kohlehydratreiche Ernährung zu einem relativen B-Mangel kommen. Unser Patient verfiel zeitweise durch ein geringes Zuviel an Kohlehydraten, besonders Reis, dem akuten Zustand eines schweren Rezidivs. Ein Fall von Weiß/Mandry (50) verhielt sich ganz ähnlich. Das würde bedeuten, daß das labile Gleichgewicht von B-Bedarf und B-Resorption umgeworfen wurde. Ferner kann eine Vitaminmangelkrankheit entstehen durch Zerstörung des Vitamins im Magendarmkanal bei ausreichendem Vitamingehalt der Nahrung. Schroeder und Einhauser (49) konnten eine Vitamin-C zerstörende Wirkung gewisser Colistämme, Paratyphus B, Streptokokken und einiger Hefepilze nachweisen, Mahlo und Mulli (51) wiesen nach, daß der Magensaft von Kranken, die an perniziöser Anaemie, einer anaziden Gastritis, einem Ca ventriculi litten, das Vitamin C zu zerstören vermögen. Es sind somit viele Möglichkeiten zur Entwicklung einer Hypo- und Avitaminose gegeben. Hinzu kommt noch ein bedenklicher Circulus vitiosus, auf den Stepp

(40) aufmerksam macht, und der dadurch entsteht, daß eine mangelhafte Vitaminverwertung ganz gleich welcher Ursache wiederum die Funktionen des Magendarmkanals erheblich herabsetzt, u. a. auch das Resorptionsvermögen der noch anfallenden Vitamine.

Um die Vitaminmangeltheorie zu stützen, hat es natürlich nicht an zahlreichen Tierversuchen gefehlt. Rhoads u. Miller (52) konnten bei Verfütterung B_2-armer Nahrung an Hunde ein mit der Sprue weitgehend übereinstimmendes Syndrom erzeugen. Die Autoren beschreiben Zungenatrophien, voluminöse, diarrhoische Stühle, eine makrozytäre Anaemie und sogar mitunter Erscheinungen im Sinne einer funikulären Myelose. Durch Vitamin B_2- und Leberpräparate konnten die Versuchstiere geheilt werden.

In letzter Zeit wird die Aufmerksamkeit auf die Nebenniere gelenkt, und hier ist es Verzár (53), dessen Auffassung die Aetiologie der Sprue zu klären und ihre pathogenetischen Zusammenhänge aufzuzeigen geeignet ist. Verzár begründet den Begriff einer Pathologie der Darmresorption, indem er glaubt, daß die Resorption kein rein chemisch-physikalischer, osmotischer, gleichsam zwangsläufiger Vorgang ist, sondern er spricht von einer selektiven Aktivität der Darmschleimhaut, die durch die Nebenniere gesteuert und durch Gifte gehemmt werde. Nachdem die Spaltprodukte der Fette von der Darmepithelzelle resorbiert sind, findet deren Synthese über den Umweg der Bildung von Phosphatiden zu transportablem Neutralfett statt. Verzár konnte nun an Hand von Versuchen nachweisen, daß dieser Phosphorylierungsvorgang durch Jodessigsäure oder Phlorizin gehemmt wird; es bleibt dadurch die Synthese aus, die Spaltprodukte bleiben liegen und verhindern die weitere Resorption, indem sie die Epithelzelle blockieren. Derselbe Zustand konnte nun aber auch durch Exstirpation der Nebenniere erzielt werden, so wie er durch Injektion des Rindenhormons im Eucorton in seiner Entwicklung verhindert werden konnte.

Eine solche Aktivität konnte auch für die Zucker und Sterine nachgewiesen werden; selbst für die Vitamine spielt der Phosphorylierungsvorgang in der Darmepithelzelle, der von der Nebenniere gesteuert wird, eine entscheidende Rolle; ein Tatbestand, der auf einen Zusammenhang zwischen Inkretion und Avitaminose hinweist. Milch enthält z. B. Flavin, das Wachstumsvitamin B_2, nur in einer nicht phosphorylierten Form. Erst im Darmepithel wird es durch Phosphorylierung zum aktiven Wachstumsvitamin. Gibt man nun Versuchstieren mit Jodessigsäure vergiftete Milch, dann wachsen

die Tiere nicht — im Gegensatz zu Kontrolltieren. Wenn nun tatsächlich die Ursache der Wachstumshemmung in der Vergiftung der Nahrung mit Jodessigsäure liegt, die die Ueberführung des Provitamins in das aktive Vitamin verhinderte, dann muß das Wachstum durch Hefe, die das bereits phosphorylierte Vitamin B_2 enthält, wieder in Gang gebracht werden können. Tatsächlich gediehen die Tiere auf Hefe wieder normal. Aber ebenso gediehen sie auf Zufuhr von Nebennierenrindenhormon. Durch diese Versuche fand Verzár seine Auffassung bestätigt, daß von einer Darmschleimhautaktivität gesprochen werden kann, die von der Nebenniere gesteuert wird.

Weiterhin bestehen nach Verzár einerseits Beziehungen zwischen Vitamin B und Nebennierenfunktion, auf die weiter oben schon hingewiesen wurde, in dem Sinne, daß bei mangelhafter Vitamin B-zufuhr die Rinde hypertrophiert, offenbar wegen einer gestörten Sekretion der Rinde; andererseits zwischen Addison'scher Krankheit und Sprue. Beim Addison werden Diarrhöen und mitunter Fettstühle beobachtet (v. Noorden, 38). Verfasser selbst fand in einem einwandfreien Fall von Addison vermehrten Fettgehalt der Stühle. Die Sprue wiederum zeigt Pigmentierungen, Adynamie und Hypotensionen (Hansen, 20). Vermutlich bildet die Nebennierenrinde ein oder auch mehrere Hormone, die zur Fettsynthese im Darm notwendig sind. Fällt diese Hormonbildung in der Rinde infolge Erkrankung (Addison) oder Vitaminmangel (Sprue), aus, so sind Störungen der Fettresorption die Folge. Weshalb es das eine Mal zum Addison, das andere Mal zur Sprue kommt, könnte daran liegen, daß der Ausfall der verschiedenen Hormone nicht immer der gleiche ist. Nicht jeder Adison mit Pigmentierung muß deshalb notwendig mit einer Störung der Fettresorption verbunden sein.

Aber angesichts der immerhin großen Seltenheit der Sprue in unseren Breiten, bleibt die Frage unbeantwortet, weshalb bei einer Summe von Menschen, die doch mehr oder weniger alle dieselbe Nahrung zu sich nehmen, ein einzelner unter ihnen einen sichtbaren Vitaminmangel leidet und alle anderen nicht. Um diese Frage zu lösen bedarf es wohl der Konstitutionsforschung. Unter der Konstitution versteht man das derzeitige individuelle Ergebnis der Summe aller Erb- und Umwelteinflüsse. Much (54) unterscheidet 3 Grade der Konstitution: der 1. Grad stellt die Reaktionslage des Individuums dar, wie sie in der Erbmasse festgelegt ist (Genotypus),

der 2. Grad der Konstitution wird durch langfristige Umwelteinflüsse bestimmt, die die Reaktionslage des Individuums richtunggebend verändern, den 3. Grad bilden kurzfristige Umwelteinflüsse, die die individuelle Reizbeantwortung nur vorübergehend umstimmen. Die Konstitution ist somit die Funktion einer Summe von bekannten und unbekannten Komponenten. Hier liegt noch ein breites Forschungsgebiet mit der Möglichkeit der Aetiologie der Sprue näher zu kommen. Z. B. ist die Tatsache geläufig, daß bei der Entstehung der Tuberkulose der Bazillus wohl eine conditio sine qua non darstellt, daß aber noch wichtiger als er die Konstitution des befallenen Organismus ist, die maßgebend über das weitere Schicksal der Tuberkulose entscheidet. Bei gleicher Exposition und gleichem Bazillencharakter ist bei dem einen das tuberkulöse Geschehen mit der Ausbildung des Primärkomplexes („Durchseuchung", Schürmann, 55) abgeschlossen, während ein anderer später an einer progressiven Phthyse („Abseuchung", Schürmann, 55) zugrunde gehen kann. Aehnlich haben wir uns vielleicht den Vorgang bei den Avitaminosen insbesondere bei der Sprue vorzustellen: Bei unserer üblichen Ernährung oder gar bei vitaminarmer Ernährung erkrankt doch nur dieser oder jener an hypovitaminotischen Erscheinungen, während die meisten vermöge ihrer anders gearteten Konstitution manifeste Symptome vermissen lassen.

Eine teilweise Lösung der Konstitutionsfrage bildet eine Auffassung, wie sie von Manson (16), Willoughby (18) vor allem von Birt (17) vertreten wird, die in den meisten ihrer Spruefälle voraufgegangene Darmerkrankungen, Ruhr, Typhus u. a. anamnestisch erheben konnten, und die nun meinen, daß der durch die Darmerkrankung geschädigte Organismus insbesondere der schwer in Mitleidenschaft gezogene Magendarmkanal die Voraussetzung für die Entwicklung einer Sprue bedeuten. Dazu meint van Steenis (56), der sich dieser Auffassung anschließt, ergänzend, daß die bazilläre Dysenterie als endemische Krankheit sehr oft außergewöhnlich leicht verläuft, so leicht, daß sich der Kranke ihrer gar nicht bewußt geworden ist. Van Steenis sah eine große Anzahl bazillärer Dysenterien dieses Typs, während darüberhinaus der größte Teil der Dysenterien gar nicht bekannt wird. Es ist deshalb möglich, daß eine der Sprue vorausgegangene Ruhr in der Anamnese vom Patienten gar nicht angegeben wird. Tatsächlich findet man auch häufig die Angabe, daß schon seit Jahren, lange vor dem Auftreten charakteristischer Spruestühle, wie in unserm Fall mehr

oder weniger lästige Beschwerden von seiten des Magendarmkanals in Form von Erbrechen und Appetitlosigkeit bestanden haben. Ob diese nun aber die oben erwähnten Voraussetzungen für die sich später entwickelnde Sprue darstellten, oder ob diese Erscheinungen bereits der Ausdruck einer beginnenden Avitaminose bedeuteten, vermag noch nicht entschieden zu werden.

Zusammenfassung.

Es wird das klinische Bild der Sprue entwickelt. Es handelt sich um eine isolierte Fettresorptionsstörung mit 3 Kardinalsymptomen: die Fettdiarrhöen von charakteristischem Aussehen der Stühle, die hyperchrome Anaemie, die Stomatitis aphthosa. Davon sich ableitend die Folgekrankheiten der Sprue: achylische Magenbeschwerden, Tetanie, Osteomalazie, Pigmentverschiebungen, funiculäre Myelose, Kachexie.

Es wird ein Fall einheimischer Sprue beschrieben und daran anschließend der heutige Stand zur Frage der Aetiologie entwickelt. Die ältere Infektionstheorie mit der Annahme einer Invasion des Darms mit Monilien und Oidien wird neuerdings durch die Annahme einer Avitaminose offenbar verbunden mit Nebennierenrindenschädigung abgelöst. Und zwar nimmt man an, daß es sich um einen Mangel an Vitamin B_2, B_6 und vielleicht C handelt.

Es wird vorgeschlagen, die Konstitutionsforschung in den Gang der Untersuchungen über die Aetiologie der Sprue einzuschalten, wodurch in Verbindung mit der Vitaminforschung die Möglichkeit besteht, das Rätsel um die Ursache und Entstehung der Sprue zu lösen.

Zum Schluß möchte ich nicht versäumen, Herrn Professor Dr. Schilling, für die freundliche Ueberlassung des Themas meinen aufrichtigen Dank auszusprechen.

Nr.	Datum	Erythroz. Million	Hb.	F. I.	Pathologische Zellformen
1.	14. 2. 31	0,76	15	1,06	Megalozyten, Normoblasten
2.	17. 2.	0,68	15	1,25	Poikilozytose, Polichromasie
3.	20. 2.	1,06	29	1,40	Anisozytose
4.	27. 2.	1,94	44	1,16	—
5.	6. 3.	2,80	64	1,10	—
6.	13. 3.	3,80	79	1,10	—
7.	26. 3.	4,30	93	1,10	—
8.	10. 4.	4,80	98	1,09	Megaloz., Poikiloz., Anisozytose
9.	18. 4.	3,80	75	0,90	—
10.	24. 4.	4,30	85	1,00	—
11.	1. 7.	2,70	55	1,02	—
12.	10. 7.	3,06	66	1,10	—
13.	17. 7.	2,80	68	1,09	—
14.	22. 7.	—	—	—	—
15.	30. 7.	4,48	83	0,90	—
16.	6. 8.	4,87	101	1,00	—
17.	5. 12.	3,54	70	1,00	Anisozytose, Poikilozytose
18.	17. 12.	2,94	62	1,10	Anisozytose, Poikilozytose
19.	24. 2. 32	2,00	44	1,10	Anisozytose, Poikilozytose
20.	2. 3.	2,75	45	<1	—
21.	9. 3.	2,70	55	1,02	Anisocytose, Poikilozytose
22.	16. 3.	3,53	60	<1	—
23.	13. 7.	2,67	60	1,15	Anisozytose, Poikilozytose
24.	21. 7.	2,94	70	1,16	—
25.	31. 7.	3,40	76	1,11	—
26.	30. 8.	4,40	86	0,98	Plasmazellen
27.	15. 9.	4,01	90	1,12	—
28.	27. 9.	3,65	88	1,22	—
29.	25. 1. 33	3,43	85	1,25	Plasmazellen, Aniso-Poikilozyten
30.	16. 5.	5,02	81	0,81	—
31.	13. 10.	2,17	60	1,40	—
32.	26. 10.	2,36	64	1,40	Poikilo-Anisozytose, Polichromasie
33.	4. 11.	3,25	75	1,15	Polichromasie
34.	14. 11.	4,00	101	1,25	Polichromasie
35.	27. 11.	4,16	90	1,09	Polichromasie
36.	9. 12.	3,98	101	1,27	Polichromasie
37.	12. 12.	4,00	100	1,25	—
38.	13. 3. 34	2,78	68	1,22	—
39.	24. 3.	2,60	65	1,25	—
40.	28. 3.	3,20	77	1,20	—
41.	2. 6.	3,87	98	1,28	—
42.	7. 6.	4,68	98	1,05	—

Vitalf. Ret.	Leukozyten	Bas.	Eos.	Myel.	Jug.	St.	Seg.	Ly.	Mon.	Nr.
5‰	2 400	—	—	—	—	3	29	67	1	1.
—	4 370	—	1	0,5	0,5	3	29	63	3	2.
—	—	—	3,5	—	—	9	47	28	12,5	3.
34‰	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	5.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	6.
—	12 000	—	3	—	1	13	53	25	5	7.
—	11 200	0,5	1,5	—	1	15	46	30	6	8.
—	6 600	—	1	—	—	7	52	39	1	9.
—	9 500	1	1	—	—	4	40	49	5	10.
18‰	9 400	—	7	—	—	3	48	40	2	11.
22‰	—	—	—	—	—	—	—	—	—	12.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	13.
—	6 000	—	11	—	—	11	48	29	1	14.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	15.
7‰	—	2,5	11,5	—	0,5	8	37	35,5	5	16.
—	6 300	—	2	—	—	—	37	60	1	17.
—	17 000	—	—	—	—	—	77	23	—	18.
—	3 800	—	4	—	—	—	37	57	2	19.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	20.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	21.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	22.
14‰	12 000	—	2	—	—	1	75	20	2	23.
—	8 000	—	1	—	—	1	58	39	1	24.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	25.
—	9 000	—	5	—	5	2	49	31	8	26.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	27.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	28.
—	—	—	2	—	2	1	65	24	6	29.
4‰	10 900	1	2	—	—	1	69	19	8	30.
—	8 200	—	2	—	—	6	58	30	4	31.
—	13 500	—	1	—	—	6	67	25	1	32.
—	9 450	—	—	—	2	17	56	20	5	33.
—	13 800	—	7	—	1	7	63	19	3	34.
—	10 250	—	—	—	—	5	51	41	3	35.
—	14 000	—	2	—	—	2	50	34	12	36.
—	9 000	—	2	—	—	6	52	32	8	37.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	38.
—	5 000	1	2	—	—	8	42	41	6	39.
—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	40.
—	9 000	—	8	—	—	3	43	32	14	41.
—	11 500	—	8	—	—	6	40	41	5	42.

Rotes Blutbild

Nr.	Datum	Erythrozyten Millionen	Hb.	F. I.
43.	7. 1. 35	3,15	70	1,11
44.	14. 1.	2,97	69	1,17
45.	22. 1.	2,89	70	1,20
46.	28. 1.	3 65	77	1,05
47.	4. 2.	4,19	82	0,97
48.	11. 2.	4,50	85	0,94
49.	18. 2.	4,70	90	0,95
50.	25. 2.	4,80	93	0,96
51.	18. 3.	4,99	101	1.01
52.	25. 3.	5,53	110	1,00
53.	1. 4.	4,49	105	1,18
54.	9. 4.	5,30	103	0,97
55.	18. 4.	5,30	104	0,98
56.	4. 5.	4 70	100	1,06
57.	1. 8.	4,50	80	0,82
58.	8. 8.	4,60	82	0,84
59.	28. 10.	3,80	78	1,02
60.	2. 1. 36	4,42	95	1,07
61.	26. 2.	3,20	77	1,30
62.	12. 2.	3,90	80	1,05
63.	27. 2.	3,95	94	1,14
64.	30. 4.	3,88	85	1,10
65.	7. 5.	3,90	88	1,12
66.	16. 6.	3,46	81	1,17
67.	7. 7.	3,81	88	1,16
68.	28. 7.	3,96	88	1,11
69.	13. 10.	4,18	92	1,18
70.	20. 10.	3,68	86	1,18
71.	3. 11.	4,06	91	1,12
72.	24. 11.	4,38	93	1,06

Literatur.

1. Willem ten Rijne: Zit. nach van der Scheer, Die tropischen Aphthen, Menses Handbuch der Tropenkrankheiten.
2. Hillary: Observations on the air and the concomitant epidemical diseases in the Island of Barbados. Zit. nach van der Scheer. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten.
3. Schörrenberg: Geneeskundige mededeelingen over de Indische Sprouw. Nederl. Lanzet, zit. nach van der Scheer. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten.
4. Van der Burg: Zit. nach van der Scheer. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten.
5. Manson: Zit. nach van der Scherr. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten.
6. Dold: Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. Band 21. 1917.
7. Ashford: Observations on the Conception that Sprue is a Mycosis superimposed upon a State of Deficiency in certain essential Food Elements. Americ. Journ. trop. Med. 1922 Bd. 2 S. 139.
8. Dold: Handbuch der Tropenkrankheiten, 3. Aufl. Bd. 2. 1924.
9. — Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. Bd. 23. 1919. S. 461.
10. — Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. Bd. 26. 1922. S. 318.
11. Schüffner, Snyders: Verandl .d. Ges. f. Verd.- und Stoffwechselkrankheiten. VIII. Amsterdam 1928.
12. Hegeler: Tropische Aphthen in Klemperer, Neue Deutsche Klinik. 1932.
13. Klemperer: Neue Deutsche Klinik. 1932.
14. Bassler, Lutz: Journ. Am. Med. Ass. Bd. 95 — II. 1930.
15. Hess Thaysen: Arch. Int. Med. Bd. 44, S. 17.
16. Manson, Bahr: Journ. Trop. Med. Bd. 32.
17. Birt: Zit. nach Ruge. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten.
18. Willoughby: Quart. Journ. Med. 23. 1930.
19. Hess Thaysen: Non Tropical Sprue. London, Kopenhagen 1932.
20. Hansen, von Staa: Die einheimische Sprue und ihre Folgekrankheiten. Leipzig 1936.
21. Lichtwitz: Verhandl. d. Ges. f. Verd.- und Stoffwechselkrankheiten. VIII. Amsterdam 1928.
22. Dünner, Hirschfeld, Geraldi: Klin. Wo. 1934, I. S. 138.
23. Glansmann: Zit. nach Koolemans, Beynen. Verhandl. d. Ges. f. Verd.- und Stoffwechselkrankheiten VIII. Amsterdam 1928.
24. Hess Thaysen: Die nichttropische Sprue. Klin. Wo. 1926. Bd. II, S. 2168.
25. Koll: Ref. Zentralbl. f. Pathol. Bd. 52. 1934. S. 416.
26. Schilling: Angewandte Blutlehre für die Tropenkrankheiten. Menses Handbuch der Tropenkrankheiten. Bd. II. 2. Aufl. und Monographie. Leipzig 1914.

27. — Das Blutbild und seine klinische Verwertung. Jena 1933.
28. Castle, Rhoads: The Aetiologie and Treatment of Sprue in Porto Rico. The Lancet, Bd. 222. 1932. S. 1198.
29. Castle, Rhoads, Lawson, Payne: Arch. Int. Med. 56, 1935, S. 627.
30. Porter, Rucker: Ref. Kongreßzentralblatt f. d. ges. Inn. Med. Bd. 57. 1931.
31. Ashford: Zit. nach Castle, Rhoads, Lawson, Payne (s. 29).
32. Baumgartner: Arch. Int. Med. Bd. 40. 1927. S. 203.
33. Fairly: Zit. nach Castle, Rhoads, Lawson, Payne (s. 29).
34. Justi: Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. Beih. 10 zu 17.
35. Schittenhelm: Lehrbuch der Inn. Med. Bd. II. Berlin 1936.
36. Dahr, Hagemann: Zur Bedeutung der Bakterien- und Pilz-befunde bei Sprue. Pubbl. mens. dell'Osp. Mar. Vitt. Torino, XVII/2.
37. Landois: Lehrbuch der Physiologie des Menschen. 21. Aufl. Berlin—Wien 1935.
38. von Noorden: In Ad. Schmidt, Klinik der Darmkrankheiten. 1921.
39. Elders: Tropical Sprue and Pernicious Anaemia, Aetiologie and Treatment. The Lancet, 1925, S. 75.
40. Stepp: Vitaminmangel als Ursache und Folge von Magendarmerkrankungen. Mü. Med. Wo. Nr. 28, 1936. S. 1119.
41. — Beriberierkrankung beim Menschen, hervorgerufen durch übermäßigen Zuckergenuß. Mü. Med. Wo. 19, 1936 S. 763.
42. Scott: Treatment of Sprue. The Lancet Bd. 208. 1925.
43. Ashford: Studies in Moniliasis of the Digestive Tract in Porto Rico. Americ. Journ. Med. Sciences. 1915.
44. Johannsen: Spruceerfahrungen. Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. Bd. 40. 1936. S. 349.
45. Heaton, Trevor: The Aetiologie of Sprue. Ind. J. Med. Res. (Ref. im Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene. Bd. 26. 1922. S. 219.)
46. Smith, Lawrence, Weld: Ref. im Zentralbl. f. Pathologie. Bd. 35. 1924. S. 528.
47. Jebson: Ref. im Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 112. 1933/34. S. 46.
48. Greenspon: Journ. Amer. Med. Assoc. Bd. 106, Nr. 4. 1936.
49. Schroeder, Einhauser: Mü. Med. Wo. Nr. 23. 1936. S. 923.
50. Weiß, Mandry: Ref. im Zentralbl. f. Bakteriol. Bd. 96. 1929/30. S. 426.
51. Mahlo, Mulli: Mü. Med. Wo. Nr. 31. 1936. S. 1276.
52. Rhoads, Miller: Zit. nach Castle, Rhoads, Lawson, Payne (s. 29).
53. Verzár: Schweizer Med. Wo. Bd. 46. 1935. S. 1093.
54. Much: Zit. nach Aschner, Konstitutionstherapie.
55. Schürmann: Zur Frage der Gesetzmäßigkeiten im Ablaufe der Tuberkulose unter besonderer Berücksichtigung der Entwicklungslehre Ranke's. Ziegler's Beitr. zur patholog. Anatomie und zur allgemeinen Pathologie. Bd. 83 — 1930. S. 624 ff.
56. Van Steenis: Nederl. Tijdschr. Geneesk. Bd. 75. 1931. S. 2113.

Lebenslauf.

Ich, Bernhard Kullak, wurde am 22. Mai 1912 als Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Hugo Kullak und seiner Gemahlin Emma geb. Küppers in Berlin geboren. Nach vierjährigem Besuch der Vorschule besuchte ich von 1922 bis 1931 das Reform-Realgymnasium „Parkaue" in Berlin-Lichtenberg, wo ich im Februar 1931 die Reifeprüfung bestand. Anschließend widmete ich mich dem Studium der Medizin in Berlin, Leipzig und Königsberg. In Leipzig bestand ich 1933 das medizinische Vorexamen. Am 1. November 1934 trat ich als Sanitätsoffizieranwärter in das Reichsheer ein und vollendete mein medizinisches Studium nach einer militärischen Ausbildung im III./Inf.-Reg. 9 — Potsdam — auf der Militärärztlichen Akademie in Berlin. Am 29. September 1936 bestand ich mein medizinisches Staatsexamen.